

COMMUNICATION

Les imperfections actuelles des traitements antihypertenseurs et leur correction

MOTS-CLÉS: ASSOCIATION FIXE. HYPERTENSION ARTÉRIELLE. PHARMACOLOGIE. TRAITEMENT

Current flaws in antihypertensive treatments and correction

KEY WORDS: COMBINATION THERAPY. HYPERTENSION. PHARMACOLOGY. TREATMENT

Stéphane LAURENT *, Theodora BEJAN-ANGOULVANT **, Pierre BOUTOUYRIE ***

Theodora Bejan-Angoulvant et Pierre Boutouyrie déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article. Stéphane Laurent déclare avoir reçu des honoraires des Laboratoires Menarini, Novartis, Recordati, Sanofi et Servier pour des activités d'investigateur d'essais cliniques et d'orateur/modérateur lors de congrès scientifiques, au cours des 5 dernières années.

RÉSUMÉ

Il existe un paradoxe entre d'un côté le grand nombre de molécules disponibles et bon marché et la quasi-gratuité des médicaments et d'autre part leur sous-utilisation par inertie thérapeutique et inobservance. Nous souhaitons souligner ici certaines imperfections concernant les traitements antihypertenseurs en France et suggérer quelques moyens de les corriger. Cela concerne en premier lieu l'utilisation des génériques. Nous proposons la généralisation de la prescription DCI (Dénomination Commune Internationale) et l'utilisation par le patient d'un générique de la même marque tout au long de son traitement pour éviter toute

* Service de Pharmacologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, et INSERM U 970 ; 56 rue Leblanc, 75015 Paris ; e-mail : stephane.laurent@egp.aphp.fr

** Service de Pharmacologie Médicale, CHRU et Université de Tours ; e-mail : theoroda.angoulvant@univ-tours.fr

*** Service de Pharmacologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, et INSERM U 970 ; 56 rue Leblanc, 75015 Paris ; e-mail : pierre.boutouyrie@egp.aphp.fr

Tirés à part : Professeur Stéphane LAURENT, même adresse
Article reçu le 13 septembre 2018, accepté le 22 octobre 2018

erreur de prise et favoriser l'observance médicamenteuse. Le deuxième problème concerne les bithérapies fixes d'antihypertenseurs de première intention, insuffisamment prescrites malgré un niveau de preuve croissant alors que leur utilisation est maintenant recommandée par les sociétés savantes européennes. Il est nécessaire de sensibiliser les médecins et les patients, ainsi que les industriels du médicament à l'intérêt de contrôler rapidement l'hypertension. La troisième imperfection concerne l'absence de remboursement des combinaisons fixes triples d'antihypertenseurs, prescrites en deuxième intention. Les industriels du médicament devraient être encouragés à mettre en place des essais thérapeutiques randomisés qui prendraient en compte l'amélioration de l'observance à court et à long terme, la baisse de la pression artérielle et la réduction des complications cardiovasculaires, de manière à convaincre les membres de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) et obtenir ainsi un remboursement. Enfin, de manière plus spécifique, la prescription d'eplerenone devrait être autorisée et remboursée en cas d'HTA résistante sans hyperaldostéronisme primaire chez les patients intolérants à la spironolactone.

SUMMARY

There is a paradox between the high availability of antihypertensive drugs and their underuse because of therapeutic inertia and lack of adherence. We aim at underlining here some flaws regarding the treatment of hypertension in France and suggesting some corrections. The first issue concerns generic drugs. We recommend the wide use of INN (International nonproprietary name) prescription by physicians, as well as the use of the same generic brand throughout long years of treatment in order to avoid errors in drug intake and favor drug adherence. The second issue relates to first-line fixed-dose (double) combination therapies, insufficiently prescribed despite an increasing level of evidence for a better blood pressure control and reduction of cardiovascular complications. Not only physicians and patients, but also drug companies should be sensitized to this issue. Another issue is that second-line fixed triple combinations are not reimbursed in France. Large randomized controlled trials should be designed to show a higher drug adherence, a better blood pressure control, and less cardiovascular complications. This data are necessary to convince regulatory authorities that fixed-dose triple combinations should be reimbursed in patients at high cardiovascular risk. Finally, prescription of eplerenone should be authorized and reimbursed in patients with resistant hypertension and no primary aldosteronism but intolerant to spironolactone.

INTRODUCTION

Le contrôle de l'HTA en France est encore insuffisant malgré une progression régulière. Il existe un paradoxe entre d'un côté le rôle central du médicament dans la stratégie thérapeutique de l'HTA et sa grande disponibilité (quasi-gratuité des soins et grand nombre de molécules disponibles et bon marché) et d'un autre côté sa sous-utilisation par inertie thérapeutique et inobservance. Nous souhaitons souligner ici certaines imperfections concernant les traitements antihypertenseurs en France et suggérer quelques moyens de correction. L'objectif général est d'améliorer l'acceptabilité des traitements, l'observance médicamenteuse, le contrôle de la pression artérielle et de réduire les complications cardiovasculaires de l'HTA. Nous

discuterons l'utilisation des génériques, la prescription des bithérapies fixes en première intention, l'utilisation des trithérapies fixes en deuxième intention enfin, de manière plus spécialisée, la prescription de l'eplerenone chez l'hypertendu avec ou sans hyperaldostéronisme primaire.

UTILISATION DES GÉNÉRIQUES POUR LES MONOTHÉRAPIES ET BITHÉRAPIES

En 2018, les médecins ont à leur disposition 5 classes pharmacologiques majeures (bêtabloquants, diurétiques, IEC ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA2 ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, antagonistes calciques) et 3 classes pharmacologiques moins souvent prescrites (antihypertenseurs centraux, inhibiteurs de la rénine, vasodilatateurs), soit 59 molécules disponibles [1]. Plusieurs génériques sont disponibles pour chacune de ces molécules, sans tenir compte des différentes posologies, ce qui fait des antihypertenseurs la classe thérapeutique la plus fournie dans le domaine cardiovasculaire (CV). On dispose ainsi de larges possibilités d'agir sur plusieurs cibles pour traiter l'HTA essentielle, mosaïque physiopathologique, et d'un réel confort d'utilisation grâce à des posologies variées et à de nombreuses bithérapies fixes. Insistons d'emblée sur l'importance, pour le médecin, de s'assurer de la pertinence de sa prescription, et de ne pas hésiter à supprimer les médicaments inefficaces ou mal tolérés [1].

On utilise encore actuellement de « vieux » médicaments, les premiers ayant été découverts il y a plus de 60 ans, comme les diurétiques thiazidiques. Le propranolol, chef de file de 16 bêtabloquants actuellement commercialisés, a été mis sur le marché en 1967. Dix ans plus tard, en 1978, ce fut la nifédipine, chef de file des 9 antagonistes calciques oraux de type dihydropyridine commercialisés. Le captopril, chef de file des 12 inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) disponibles, fut commercialisé en 1981, et le losartan, chef de file des 7 antagonistes de l'angiotensine 2 (ARA2) disponibles, fut commercialisé en 1995. La plus récente classe thérapeutique est représentée par l'aliskiren, commercialisé en 2007, seul représentant de la classe des inhibiteurs de la rénine.

En dehors de l'aliskiren, tous les antihypertenseurs en monothérapie sont disponibles en générique, de même qu'une grande majorité d'associations fixes. Il est important de rappeler qu'un médicament « générique » ou « copie » obéit aux mêmes règles qu'un médicament « princeps » ou « original », et notamment doit répondre aux mêmes exigences de qualité pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Pour qu'un médicament soit approuvé comme médicament générique, plusieurs conditions sont à remplir: même principe actif, même forme pharmaceutique, démonstration de la bioéquivalence (Concentration maximale du produit retrouvée dans le sang après administration (Cmax) et aire sous la courbe (ASC) dans l'intervalle 80 %-125 % par rapport au princeps). Les antihypertenseurs génériques en France ont une efficacité et une tolérance comparables aux produits

princeps et leur observance est également similaire. Plusieurs génériques sont disponibles pour chaque médicament. Le nom de la molécule (Dénomination Commune Internationale — DCI) est le plus souvent compris dans le nom du générique (Amlodipine Biogaran par exemple). Les génériques sont considérablement moins coûteux.

Un problème récurrent occupant un temps considérable de nos consultations concerne le grand nombre de génériques qui existent pour certains médicaments très prescrits (plus de 20 pour l'amlodipine et plus de 15 pour l'irbesartan), ce qui augmente le risque d'erreur de prise par le patient. Ce problème est majoré par le fait que le pharmacien a le droit de remplacer un générique par un autre sans justification autre que financière ou logistique. Cette valse des génériques est illisible pour le patient et contribue à saper sa confiance et brouiller sa perception du médicament. Une solution pourrait consister à utiliser un générique de la même marque tout au long du traitement, ce qui permettrait de réduire le risque d'erreur médicamenteuse. La généralisation de la prescription DCI devrait aussi contribuer à éviter toute erreur et favoriser l'adhérence.

Enfin, en raison d'un conditionnement en boîte de 28 comprimés, les patients et médecins sont constamment confrontés au risque de rupture de traitement en fin de mois. Un moyen simple serait de conditionner les médicaments en boîtes de 30 comprimés, dans l'attente de la vraie solution qui serait le reconditionnement des traitements par les pharmaciens, tel que cela se passe dans de nombreux pays. Il s'agit d'un problème débattu depuis des années et qui concerne toutes les maladies chroniques. L'alternative actuelle est de prescrire pour 3 mois en boîtes de 90 cp. Souhaitons que le groupe de travail de la Direction Générale de la Santé (DGS), dédié aux génériques, auquel participe la Direction des Génériques à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM), résolve ce problème.

PRESCRIPTION DES BITHÉRAPIES FIXES DE PREMIÈRE INTENTION

Les bithérapies fixes d'antihypertenseurs en première intention sont une des solutions pour contrôler la pression artérielle (PA) rapidement et chez un plus grand nombre d'hypertendus. Le niveau de preuve en faveur de leur utilisation se renforce chaque année: baisse tensionnelle plus constante et plus rapide par synergie pharmacologique et moins d'effets indésirables [2], donc plus grande probabilité d'atteindre plus précocement la PA cible [3], une meilleure observance (1 seul comprimé) et ainsi moins de complications CV [4].

Les inconvénients les plus souvent objectés à l'utilisation d'une association fixe en première intention sont de deux ordres: une plus grande probabilité d'effets indésirables, puisqu'il existe deux molécules au lieu d'une; et un risque plus élevé d'hypotension chez les hypertendus âgés. Aucune de ces objections n'est étayée par des données objectives, bien au contraire. Ces réserves sont levées par l'existence de deux bithérapies fixes à faibles doses ayant obtenu une autorisation de mise sur le

marché (AMM) pour l'initiation du traitement (voir plus bas), suivies de plusieurs combinaisons de posologies permettant une progression régulière des doses. Il est démontré que la fréquence des effets indésirables est moindre du fait de la synergie pharmacodynamique et de l'utilisation de plus petites doses qu'en monothérapie.

Les dernières recommandations [5] (2018) des Sociétés Européennes d'Hypertension Artérielle (ESH) et de Cardiologie (ESC) indiquent que le traitement initial (i.e. de première ligne) de l'HTA devrait utiliser une bithérapie chez la majorité des hypertendus. Le niveau de recommandation est de type I (le plus haut niveau : « ...is recommended/is indicated... ») avec un niveau d'évidence de type A (nombreux essais cliniques randomisés ou méta-analyses). Bien plus, la bithérapie de première intention est indiquée en combinaison fixe, avec un niveau de recommandation de type I et un niveau d'évidence de type B (un seul essai clinique randomisé ou plusieurs essais cliniques non randomisés).

Si un grand nombre d'associations fixes est disponible aujourd'hui sur le marché en France, seules deux associations (perindopril 2,5 mg/indapamide 0,625 mg — Preterax© — et bisoprolol 2,5 mg/hydrochlorothiazide 6,25 mg — Lodoz©) ont bénéficié d'un plan de développement spécifique qui leur a permis d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en première intention (*ICH 2 Mars 2000 et Guidelines EMA/CHMP du 23 Juin 2016 et du 23 Mars 2017*) en combinant deux faibles doses. Une troisième association a bénéficié d'un plan de développement pour la première intention, et n'a pas obtenu l'AMM pour la France, mais pour d'autres pays Européens. Il s'agit de l'association perindopril 3,5 mg/amlodipine 2,5 mg — Viacoram©). Les indications approuvées du Preterax© et du Lodoz© sont respectivement « l'HTA essentielle chez l'adulte » et « l'HTA légère à modérée ». En revanche, les autres associations fixes sont indiquées « chez des patients dont la PA n'est pas suffisamment contrôlée par le premier monocomposant ou le deuxième monocomposant en monothérapie », ce qui revient à ne les autoriser qu'en deuxième intention. On note là le décalage important entre les données actuelles de la science et les données réglementaires, décalage qui induit une perte de chance pour le patient. De fait, dans l'HTA, seul un faible pourcentage d'hypertendu reçoit actuellement en première intention une de ces deux associations fixes. Il est nécessaire de sensibiliser les médecins et les patients à cette possibilité thérapeutique, qui participe à l'amélioration du contrôle tensionnel à l'échelle du pays.

Il est aussi nécessaire de sensibiliser les industriels du médicament pour qu'un plus grand nombre d'associations fixes soient développées pour l'indication de première intention dans l'HTA. En effet, c'est aux laboratoires de faire la demande d'enregistrement dans cette nouvelle indication, en suivant la procédure utilisée initialement (nationale, centralisée ou décentralisée). L'ANSM évalue ensuite les demandes d'extension d'indication en collaboration avec les autres pays européens, en tenant compte des recommandations de l'EMA sur le développement des médicaments dans l'HTA (*Guideline EMA/CHMP du 23 Juin 2016*) et en associations fixes (*Guideline EMA/CHMP du 23 Mars 2017*). C'est enfin à la Haute Autorité de Santé

(HAS) d'émettre un avis de SMR/ASMR (Service Médical Rendu/ Amélioration du Service Médical Rendu). Cette procédure est couteuse, et si cela ne s'accompagne pas d'une extension de brevet, il y a peu de chance pour que l'industriel s'y soumette. Il est urgent que la Société Française d'Hypertension (SFHTA), l'ANSM et les industriels du médicament (LEEM) travaillent ensemble sur ce sujet, pour que les recommandations internationales [5] puissent s'appliquer en conformité avec la réglementation, et qu'ainsi un plus grand nombre de patients puissent bénéficier d'un plus grand nombre de bithérapies fixes en première intention pour un meilleur contrôle tensionnel.

COMBINAISONS TRIPLES DE DEUXIÈME INTENTION

Le rationnel en faveur de l'utilisation des combinaisons triples fixes d'antihypertenseurs repose sur les mêmes arguments que ceux utilisés pour les combinaisons doubles [6]: une baisse tensionnelle plus rapide par synergie pharmacologique, moins d'effets indésirables, une plus grande probabilité d'atteindre la PA cible chez les hypertendus à chiffres élevés, une meilleure observance et moins de complications CV. Dans les essais SPRINT et ACCORD, la stratégie de contrôle standard de la PA (<140/90 mmHg) a nécessité l'utilisation d'au moins 3 antihypertenseurs chez 24 % et 39 % des patients hypertendus respectivement. Cependant, alors que plusieurs essais ont montré le bénéfice sur la PA d'une stratégie triple fixe vs trois monothérapies ou une bithérapie fixe associée à une monothérapie, il manque les données d'un essai thérapeutique randomisé qui prendrait en compte à la fois l'amélioration de l'observance à court et à long terme, la baisse de la PA et la réduction des complications CV.

En France, deux combinaisons triples associant un bloqueur du système rénine-angiotensine (BSRA) (perindopril ou valsartan), un antagoniste calcique (amlodipine) et un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide) ou apparenté (indapamide), sont disponibles (Tableau) : EXFORGE HCT® et TRIPLIXAM®.

Alors que leur indication est, à peu de chose près, la même (traitement de l'HTA essentielle en substitution chez les patients déjà contrôlés par l'association des 3 médicaments), la Commission de la Transparence de l'HAS a délivré pour l'EXFORGE HCT® un SMR important / ASMR V (2012), tandis que le SMR de TRIPLIXAM® a été jugé insuffisant (2015). Selon l'HAS, « aucune étude clinique de phase III n'a comparé l'efficacité et/ou les effets indésirables de l'association à dose fixe des trois antihypertenseurs (TRIPLIXAM) à ceux de la prise séparée de ces médicaments » tandis que l'EXFORGE HCT bénéficiait d'une étude randomisée en double insu comparant la triple association fixe à chacune des trois bithérapies possibles. Aucune des deux associations triples ayant l'AMM n'est remboursée aujourd'hui en France.

Les inconvénients les plus souvent objectés à l'utilisation d'une triple association fixe en remplacement de 3 monothérapies, ou d'une bithérapie et d'un monocom-

TABLEAU. — Combinaisons triples de deuxième intention disponibles en France et à l'étranger

	BSRA	AC	Diurétique	Année	Statut EMA	Remb
En France						
EXFORGE HCT DAFIRO HCT COPALIA HCT	valsartan	amlodipine	HCTZ	2009	Autorisé EMA et FDA	non
TRIPLIXAM	perindopril	amlodipine	indapamide	2014	Autorisé EMA	non
À l'étranger						
EXFORGE HCT DAFIRO HCT COPALIA HCT	valsartan	amlodipine	HCTZ	2009	Autorisé EMA et FDA	/
TRIPLIXAM	perindopril	amlodipine	indapamide	2014	Autorisé EMA	/
TRIBENZOR, génériques	olmesartan	amlodipine	HCTZ	2010	Autorisé FDA	/
RASITRIO AMTURNIDE	aliskiren	amlodipine	HCTZ	2011	Retiré / EMA Retiré / FDA	/

posant, sont de plusieurs types: (1) les risques iatrogènes seraient plus nombreux avec trois molécules et difficiles à identifier au sein de la combinaison ; (2) le risque de remontée des chiffres tensionnels en cas d'arrêt prolongé pourrait être supérieur à celui consécutif à l'arrêt d'un seul des monocomposants ; (3) l'adaptation thérapeutique en posologie et en horaire quotidien pourrait être moins souple qu'avec une bithérapie fixe associée à un troisième monocomposant, et *a fortiori* qu'avec 3 monocomposants individuels ; (4) la confusion avec les bithérapies fixes disponibles sur le marché pourrait générer des erreurs de prescription. Enfin, toujours selon l'HAS, « la simplification apparente du traitement antihypertenseur du fait de l'association triple à dose fixe ne doit pas conduire à une prescription par excès. »

À qui réserver ces associations ? Logiquement aux patients ayant une HTA sévère ou résistante, ou nécessitant une trithérapie antihypertensive « ET » porteurs de comorbidités, donc recevant de nombreux traitements concomitants. Dans tous les cas, on attend une meilleure observance. La formulation de l'HAS est plus restrictive, en stipulant que « *l'indication de cette trithérapie doit se limiter aux patients stables et dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association libre de chacun des principes actifs (sous forme de trois monothérapies ou d'une bithérapie fixe et d'une monothérapie) aux mêmes doses. Cette prescription ne doit pas concerner des patients à d'autres stades de la stratégie thérapeutique* ». »

L'absence de remboursement limite considérablement l'utilisation des associations triples en France, où les médicaments antihypertenseurs sont largement remboursés. C'est chez les patients à haut risque CV que les effets bénéfiques sur l'observance pourraient être les plus manifestes, comme cela a déjà été démontré avec la « poly-pill » antihypertensive, et comme cela est acté pour les trithérapies dans le traitement

de l'infection par le VIH ou de la tuberculose. Les arguments contre la triple association fixe, décrits plus haut, peuvent tous être réfutés à des degrés divers. En particulier, cette prescription intervient chez des patients informés par l'éducation thérapeutique de la notion d'association fixe, de leurs avantages et de leurs inconvénients. Leur initiation pourrait être réservée aux centres spécialisés. Chez des patients informés, la progression des doses est expliquée de manière répétée, et les diverses posologies de la triple association devraient être bien comprises, en rapport avec les précédentes prescriptions.

Comme pour les bithérapies fixes, mais à un moindre degré, il est nécessaire de sensibiliser les médecins et les patients à cette possibilité thérapeutique, qui participe à l'amélioration du contrôle tensionnel à l'échelle du pays. Les industriels du médicament devraient être encouragés à mettre en place des essais thérapeutiques randomisés qui prendraient en compte l'amélioration de l'observance à court et à long terme, la baisse de la PA et la réduction des complications CV, de manière à convaincre les membres de la Commission de la Transparence à l'HAS et obtenir un remboursement. Là encore, les industriels doivent trouver un encouragement financier pour se lancer dans ces compléments de développement pour des molécules anciennes déjà génériques.

ÉPLERÉNONE DANS L'HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE

Nous entrons là dans un domaine plus spécialisé, concernant une cause non rare d'HTA secondaire : l'hyperaldostéronisme primaire, relatif à des tumeurs bénignes de la surrénale (adénome de Cohn), ou à l'hyperplasie des glandes surrénales. La spironolactone, antagoniste de l'aldostérone est efficace, cependant la sélectivité de la spironolactone pour le récepteur minéralo-corticoïde est insuffisante et entraîne des effets indésirables, notamment anti-androgéniques très fréquents et gênants pour les patients. L'éplerénone [7], anti-aldostérone mieux toléré que la spironolactone, est indiqué chez l'insuffisant cardiaque à des doses quotidiennes de 25 à 50 mg mais pas chez les patients porteurs d'un hyperaldostéronisme primaire et intolérants à la spironolactone qui nécessitent l'utilisation de doses entre 100 et 200 mg par jour. Cette situation gêne beaucoup le praticien en charge de patients difficiles à contrôler. La SFHTA et des représentants de l'ANSM travaillent sur ce sujet.

La prescription d'éplerénone devrait aussi être autorisée et remboursée en cas d'HTA résistante sans hyperaldostéronisme primaire chez les patients intolérants à la spironolactone. Cela figure dans les recommandations internationales et Françaises. Selon la voie réglementaire, une demande de RTU (restriction temporaire d'utilisation) devrait être adressée pour cette indication à l'ANSM, accompagnée des articles scientifiques démontrant l'utilité thérapeutique et d'un protocole précisant le schéma d'utilisation thérapeutique.

CONCLUSION

Malgré des progrès thérapeutiques évidents, des imperfections persistent dans la prise en charge médicamenteuse de l'hypertension en France et contribuent à l'absence récente d'amélioration globale de la prise en charge et à des résultats inférieurs à ceux d'autres pays. Notre objectif a été de souligner ici celles qui nous paraissaient les plus gênantes, en termes d'accessibilité du patient aux médicaments, d'observance médicamenteuse et de contrôle tensionnel. Nous avons demandé la mise en œuvre rapide des moyens de correction, concernant l'utilisation des génériques, la prescription des bithérapies fixes d'antihypertenseurs en première intention, le remboursement des combinaisons triples fixes d'antihypertenseurs prescrites en deuxième intention, et la prescription d'eplerenone en cas d'HTA résistante sans hyperaldostéronisme primaire chez les patients intolérants à la spironolactone.

RÉFÉRENCES

- [1] Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res.* 2017; 124:116-125.
- [2] Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55:399-407.
- [3] Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension.* 2012;59:1124-1131.
- [4] Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension.* 2013;61:309-318.
- [5] Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I ; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-3104.
- [6] Epstein BJ, Shah NK, Borja-Hart NL. Management of hypertension with fixed-dose triple-combination treatments. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013;7:246-259.
- [7] Parthasarathy HK1, Ménard J, White WB, Young WF Jr, Williams GH, Williams B, Ruilope LM, McInnes GT, Connell JM, MacDonald TM. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2011;29:980-990.

